Aus dem pharmakologischen Institute zu Bonn.

Ueber die abortive

Wirkung des salicylsauren Natriums.

Dissertation

bei der

Meldung zum Doctorexamen

der medicinischen Facultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

im Mai 1893

von

Hans Heinersdorff

aus Elberfeld.

BONN

Druck von Ernst Heydorn.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547419_0113

Die entfernte Veranlassung zu dieser Arbeit war eine briefliche Anfrage, die Herr Geheimrat *Binz* von einem auswärtigen Arzt bekam.

Es handelte sich um folgendes:

Eine 22jährige verheiratete Dame bat ihren Arzt (aus welchem Grunde ist nicht angegeben), ihr Salicylsäure zu verschreiben. Das geschah, indem 5 Gaben von je 1,0 g der freien Säure verordnet und im Laufe mehrerer Tage genommen wurden. Acht Tage nach Aufnahme des ersten Pulvers trat im dritten Monat der Schwangerschaft eine Fehlgeburt ein, und dem Arzte wurde nun der Vorwurf gemacht, er habe die Fehlgeburt durch Verordnung der Salicylsäure selbst herbeigeführt. „Vergeblich schlug ich — so heisst es in dem Briefe wörtlich — die verschiedensten Lehrbücher, welche mir zur Hand waren, nach, doch in keinem derselben wird diese Eigenschaft der Salicylsäure erwähnt."

Diese Bemerkung des Arztes ist richtig, und Herr Geheimrat *Binz* beauftragte mich nun deshalb, den Gegenstand litterarisch und experimentell, soweit es mir möglich sei, zu verfolgen.

In der deutschen Litteratur sind Mitteilungen, welche sich auf eine etwaige abortive Wirkung der Salicylsäure beziehen, sehr spärlich vertreten; auch die englische scheint wenig oder nichts darüber zu haben; die französische dagegen hat mehr, als ich bei dem fast

allgemeinen Stillschweigen der deutschen über diesen Gegenstand erwarten konnte.

Die ersten Notizen über die Wirkung der Salicylsäure auf den Uterus rühren von *Paul Fürbringer*[1]) her. Derselbe untersuchte die fieberwidrige Wirkung des Mittels experimentell an Kaninchen. Er injicierte denselben eine faulige Flüssigkeit (Aufguss von Harn auf ein Stück gequetschter menschlicher Milz, nach dreiwöchentlichem Stehen abfiltriert), wodurch künstlich Fieber erzeugt wurde, und suchte dann durch Applikation von Salicylsäure (in grösstenteils kleinen Dosen als Klysma, durch den Mund oder subcutan) die Temperatur wieder herabzusetzen. Bei diesen Versuchen machte *Fürbringer* die Bemerkung, „dass sämmtliche Weibchen, so viele zum Experiment benutzt worden, abortierten".

1886 veröffentlichte *Bernhard Schuchardt* in Gotha[2]) eine Arbeit über die Einwirkung der Salicylsäure auf die Gebärmutter. Der Verfasser macht eine Zusammenstellung der bis dahin erschienenen Arbeiten und Berichte über die genannte Wirkung des Salicyls, ohne indes eigene Versuche daran anzuschliessen. Grösstenteils citiert er französische Autoren, besonders *E. Balette*[3]), der ein ziemlich ausführliches Werk, meistens

---

[1]) *Paul Fürbringer,* Zur Wirkung der Salicylsäure. Jena 1875.

[2]) *Bernhard Schuchardt,* Ueber die Einwirkung der Salicylsäure und deren Salze auf die Gebärmutter. Correspondenz-Blätter des allgemeinen ärztlichen Vereins von Thüringen, 1886, Nr. 7.

[3]) *E. Balette,* De l'action du Salicylate de soude sur l'Uterus. Paris 1883. Thèse No. 23.

Trotz aller Bemühungen war es mir nicht möglich, die Arbeit im Original zu erhalten; ich muss mich daher darauf beschränken, die von *Schuchardt* citierten Fälle wiederzugeben.

aus Beobachtungen am Krankenbett bestehend, über den gleichen Gegenstand geschrieben hat.

Letztgenannter Autor veröffentlicht zunächst einige Versuche an Meerschweinchen:

1. Ein weibliches Meerschweinchen von mittlerer Schwere und Grösse erhält um 3 Uhr 15 Min. 5 Injektionen einer Lösung von salicylsaurem Natron, welche 1 g auf 5 Kubikcentimeter Wassser enthielt. Eine Stunde später war das Tier dauernd in normalem Zustand. Auch am folgenden Tage um 3 Uhr zeigt sich keine abnorme Erscheinung. Tod um 8 Uhr abends, ohne dass man irgend eine wahrnehmbare besondere Erscheinung beobachtet hätte. Keine Sektion.

2. Ein weibliches Meerschweinchen von mittlerer Grösse und Schwere erhält am 21. Mai, abends 5 Uhr, 0,75 g salicylsaures Natron. Am 22. bis 24. Mai morgens keine wahrnehmbaren Veränderungen im Zustande des Tieres. Am 24. erhält das Tier abends 5 Uhr eine neue Dosis von 0,75 g. Am nächsten Morgen sitzt es unbeweglich in einem Winkel, ist unempfindlich für äussere Reize. Am 26. ist das Tier wieder viel munterer und am 27. vollkommen wohl.

3. Ein weibliches Meerschweinchen von mittlerer Grösse und Schwere erhält am 22. Mai, morgens 9 Uhr, 0,5 g salicylsaures Natron. 4 Uhr abends nichts Besonderes. Am 23. und 24. erhält das Tier um 5 Uhr abends dieselbe Dosis in den Magen. Den 25., um 9 Uhr morgens, hat das Meerschweinchen ein krankes Aussehen; um 2 Uhr sitzt es niedergeduckt, unbeweglich mit emporgesträubten Haaren in einem Winkel und frisst nicht. Um 5 Uhr derselbe Zustand. Den 26., morgens 9 Uhr, derselbe Zustand. 6 Uhr abends Tod. Sektion am nächsten Tage: Man findet 3 nicht ausgetragene Foeten; die Blase voll Flüssigkeit, in der sich Spuren von Salicylsäure und auch ziemlich reichlich Eiweiss nachweisen lassen.

4. Ein trächtiges Meerschweinchen erhält am 22. Mai, morgens 9 Uhr, 0,5 g salicylsaures Natron. Den 23. und 24. um 5 Uhr abends dieselbe Dosis, ebenso den 25. um 9 Uhr morgens. Den 26. warf das Tier ein lebendes Junge.

5. Ein weibliches Meerschweinchen von mittlerer Grösse und Schwere erhält am 22. Mai, um 9 Uhr morgens, 0,5 g salicylsaures Natron. Den 23. bis 28. Mai und den 1. bis 11. Juni täglich dieselbe Dosis. In der Nacht vom 12./13. warf das Meerschweinchen 5 Junge, von denen 2 tot waren. (Selten werfen die Meerschweinchen mehr als 2 sich wohl befindende Junge.)

Schuchardt glaubt, indem er zugiebt, dass die Versuchsreihe zu klein ist, um definitive Schlüsse zu gestatten, doch auf Grund dieser Versuche annehmen zu dürfen, „dass beim Meerschweinchen solche Dosen von salicylsaurem Natron, welche nicht toxisch wirken (bis zu 0,75 g) und jeden Tag wiederholt werden, keinen Abort hervorrufen".

Weiter führt *Schuchardt Joseph Sabatowski*[1]) an, der eine wohlthätige Wirkung der Salicylsäure bei dysmenorrhoischen Beschwerden, besonders bei solchen auf rheumatischer und arthritischer Grundlage sah.

Potaillon und *J. Chéron* wandten ebenfalls bei rheumatischer Dysmenorrhoe salicylsaures Natron und salicylsaures Chinin mit Erfolg an (*Schuchardt*).

Ziemlich häufig sind neben Blutungen aus andern Organen, worauf ich am Schluss noch einmal zurückkommen werde, auch besonders solche aus der Gebärmutter. Da diese Blutungen möglicherweise zum Zustandekommen eines Aborts beitragen, möchte ich etwas näher auf dieselben eingehen und einige bisher beobachtete und veröffentlichte Fälle auch an dieser Stelle mitteilen.

Balette beschreibt mehrere Fälle von Metrorrhagieen beziehungsweise von Verlängerung der Regel und vermehrtem Blutabgang bei derselben (Menorrhagieen) infolge von Salicylaufnahme:

1. A. M. hatte 1870 während der Belagerung von Paris infolge Schlafens in einem feuchten Keller Rheumatismus acquiriert. Der erste Anfall war 1872. Von da bis 1881 war sie gesund. Am 14. November dieses Jahres traten die Schmerzen von neuem auf. *Balette* verschrieb zuerst gekamphertes Kamillenöl mit Watte.

---

[1]) *Joseph Sabatowski*, De l'utilité de la médication salicylée dans la dysménorrhoe. Paris 1879. Thèse No. 23.

Als dies nichts half, verordnete er zwei Tage später 4 g salicylsaures Natron auf einmal. Seit vier Tagen waren die Regeln aufgetreten. Am folgenden Tage klagte die Kranke über viel reichlicheren Blutabgang als gewöhnlich. Das Mittel wurde trotzdem fortgenommen. Am 16. hörten die Schmerzen auf, das Mittel wurde ausgesetzt. Am 18. hörte auch die Periode auf, die diesmal zwei Tage länger gedauert und bedeutend reichlicher gewesen war als sonst.

2. P. S., 22 Jahre alt, erhielt wegen „hitzigen Gelenkrheumatismus" 6 g salicylsaures Natron in 3 Portionen. Am Abend trat die Periode auf, doch setzte man die Behandlung noch zwei Tage fort. Die Regel dauerte 5 bis 6 Tage. Die Kranke bemerkte, dass sie vier oder fünf mal so viel Blut verlor als gewöhnlich.

3. L. P., 19 Jahre alt, wurde ins Hôpital de la Charité wegen eines „sehr heftigen akuten Gelenkrheumatismus" aufgenommen. Am Abend ihrer Aufnahme traten die Regeln, ungefähr 14 Tage verspätet, ein und schienen zwei Tage darauf beendigt. Sie erhielt wegen der heftigen rheumatischen Schmerzen 7 g salicylsaures Natron. Gegen Abend kehrten die Regeln wieder und dauerten noch vier Tage an. Zwei Tage vor ihrem Aufhören war das salicylsaure Natron ausgesetzt worden.

4. 43jährige, sehr nervöse Dame; bisher Periode stets regelmässig und ohne bedeutende Blutverluste. Seit einigen Monaten bestanden rheumatische Schmerzen, gegen die salicylsaures Natron in Dosen von 2 g genommen wurde. Am 5. Juli trat die Periode ein. Abends nahm die Patientin salicylsaures Natron; der Ausfluss war normal; am 7. neue Dosis von 2 g. In der Nacht tritt viel reichlicherer, gegen Morgen zunehmender Blutverlust ein. Am folgenden Tage, an dem die Patientin wegen Kopfschmerzen das Bett hütet und kein Salicyl nimmt, ist der Blutverlust beträchtlich und anhaltend. Am folgenden Tage besucht die Kranke das Theater, trotzdem die Blutungen fortdauern. In der Nacht treten dieselben mit doppelter Heftigkeit unter gleichzeitigen Schmerzen auf. Am 10. konsultiert die Kranke *Bucquoy*, der Vaginaluntersuchung macht, ohne etwas zu finden, und gegen die Blutung die *Yvon*sche Ergotinsolution, 10 Tropfen 2 mal abends, verordnet, da die Kranke sich gegen Ergotineinspritzung wehrt. Nach der Consultation macht die Dame noch mehrere Wagenfahrten. Abends nimmt sie ihre zwei Dosen Ergotin, doch bleiben die Blutungen beträchtlich. Am folgenden Tag Ohnmacht und verstärkter Blutverlust. Den 12. fast unausgesetzter Blutabgang, so dass sich Patientin zu Bett legen muss und *Bucquoy* rufen lässt. Derselbe verordnet *Lechels* haemostatischen Liquor und Eis, wo-

durch er die Blutung zum Stehen bringt. Später fand *Bucquoy* einen fibrösen Uteruspolypen.

5. A. G., 27 Jahre alt, rheumatisch und nervenleidend. Die Periode war stets mit heftigen Schmerzen verbunden. *Balette* diagnosticierte Dysmenorrhoe und gab bei Eintritt der Regel 4 g salicylsaures Natron in 125 g Aqua menth. pip. Am nächsten Morgen sind die Schmerzen verschwunden, nachdem einige Löffel des Mittels genommen sind. Zwei Tage später stellten sich wieder Schmerzen im Unterleib ein. Die Kranke nahm wieder von dem Mittel und setzte den Gebrauch desselben zwei Tage lang fort. Während dieser Zeit waren die Blutungen reichlicher. Auf den Rat *Balette*'s wird dann das Mittel ausgesetzt, worauf die Periode verschwindet.

In neuerer Zeit hat *Joseph Wacker*[1]) über die Wirkung der Salicylpräparate auf den Uterus eine Reihe eigener Beobachtungen veröffentlicht. Auch er beschreibt mehrere Fälle von Metrorrhagieen infolge von Salicylaufnahme, von denen einer sogar einen tödlichen Verlauf nahm:

1. (Beobachtung II.) *Wacker* wurde am 14. April 1887 zu einer 34jährigen Bauersfrau, XI par., kräftig gebaut und durchaus nicht anämisch, ad partum gerufen. Die Untersuchung ergab ein kräftiges, grosses, lebendes Kind in Schieflage I a. Nach vorgenommener Wendung und nachfolgender Extraktion eines lebenden Kindes ging die Placenta 15 Minuten später spontan ab. Der Blutverlust war sehr gering und betrug sicher nicht mehr wie 2—300 g. 2 Tage bestand vollkommene Euphorie. Am 16. April trat infolge von Coprostase eine Temperaturerhöhung von 38,9 °, axillar gemessen, auf und erhielt die Wöchnerin ein Inf. fol. sennae 5,0/150,0 mit 3 g Natr. salicyl.; am 17. April wurde die Arznei repetiert, da die anfänglich eingetretene Temperaturerniedrigung nicht nachhaltend und die Coprostase noch nicht ganz gehoben war. In der Nacht vom 18.—19. erfolgte eine tödliche Metrorrhagie; bei der weiten Entfernung des Arztes kam die Hilfe desselben zu spät. Die verlangte Obduktion wurde seitens der Angehörigen verweigert.

2. (Beobachtung IX.) Schn. K., 36 Jahre, Bäckersfrau, erkrankte nach zweitägigem Bestand ihrer Katamenien an acutem

---

[1]) *Joseph Wacker*, Ueber die Wirkung der Salicylpräparate auf den weiblichen Uterus. Inaug.-Diss. München 1888.

Gelenkrheumatismus. Temperatur 39,2; rechtes Kniegelenk und Schultergelenk geschwellt, sehr schmerzhaft, ebenso linker Ellbogen und Fussrist. Stündlich wiederholte Gaben von 0,5 g Natr. sal. bewirkten ausserordentlich profuse Blutungen, sodass das Salicylpräparat sehr bald mit Antipyrin vertauscht werden musste. Dabei war das Blut von dunkelroter Farbe und ungemein reichlich, sodass man es mit einer wirklichen Metrorrhagie zu thun hatte.

3. (Beobachtung X.) K. W., 22 Jahre alt, litt an Rheumatismus art. acut., und zwar hauptsächlich in beiden Handgelenken. Patientin hatte 4 Tage vorher zwei Tage lang ihre Menstruation, doch hatte dieselbe völlig sistiert. Nachdem sie 5 g Natr. sal. innerhalb 36 Stunden erhalten, trat die Periode in verstärktem Masse wieder ein, auf Aussetzen des Präparates hin sistierten auch die blutigen Ausscheidungen.

4. (Beobachtung XI.) L. A., 18 Jahre alt, kam wegen Dysmenorrhoe in Behandlung; dieselbe klagte über zusammenziehende Schmerzen im Unterleib, starken Brechreiz und Uebelkeit. Patientin giebt an, sonst ihre Periode regelmässig, in mässiger Stärke und stets 3 Tage dauernd zu haben. Gravidität wird verneint. Der objektive Befund ist negativ, nur empfindet Patientin auf Druck in der Uteringegend lebhafte Schmerzen. Auf stündliche Darreichung von 1 g Natr. sal. tritt nach fünfmaliger Gabe die Menstruation sehr reichlich ein, wobei die vorher bestandenen Schmerzen sofort nachliessen und bald völlig verschwanden. Die sehr reichliche Sekretion währte 5 Tage, ohne dass eine weitere Darreichung des Präparates stattgefunden hätte. Da am sechsten Tage die Regel vollkommen aufgehört hatte, erhielt Patientin am Tage darauf versuchsweise 3 g Natr. salicyl., worauf sich am Abend desselben Tages wieder eine ziemlich starke, blutige Sekretion zeigte, welche 2 Tage anhielt.

Ausserdem sah *Wacker* in vier Fällen (Beobachtung III, IV, VII, VIII), wo er Salicylnatrium Wöchnerinnen verabreichte, verstärkte und blutige Lochien eintreten, die so lange andauerten, wie das Mittel genommen wurde.

Ferner beschreibt er zwei Fälle, wo er bei dysmenorrhoischen Beschwerden durch salicylsaures Natron eine reichliche menstruelle Blutung erzielte, und zwei andere, wo das Mittel, aus gleichem Grunde gegeben, vollständig erfolglos blieb.

An diese Fälle schliesst sich eine sehr interessante Beobachtung an, die *Linhart*[1]) in der Wiener medicinischen Presse veröffentlicht hat. Derselbe hat durch seinen über zwei Jahre lang beobachteten Fall unzweifelhaft dargethan, dass allein der Aufnahme von Natrium salicylicum die metrorrhagische Wirkung zuzuschreiben ist, und ich möchte deshalb diesen Fall besonders ausführlich berichten:

Linhart behandelte eine junge, bis dahin gesunde, normal menstruirte Frau wegen subchronischem Gelenkrheumatismus, der alle Augenblicke Rückfälle brachte. Die Darreichung von salicylsaurem Natron hatte dem Uebel selbst gegenüber den gewünschten Erfolg, doch klagte die Patientin nach mehrtägigem Gebrauch des Salicylates neben dyspeptischen Beschwerden über heftige Schmerzen im Kreuz und über der Symphyse, „verbunden mit Drängen nach unten." Auch ihre bisher ganz leichte und mässige Periode trat 2—7 Tage zu früh auf und dauerte bis noch einmal so lange. Besonders heftig waren die Beschwerden, wenn das Mittel kurz vor dem Eintritt der Mestruation genommen wurde. In einem Falle kehrte die eben abgelaufene Menstruation, nachdem Patientin Tags darauf gegen die gleichzeitig bestehenden rheumatischen Schmerzen eine Gabe von Natriumsalicylat genommen hatte, noch an demselben Tage wieder und hielt mehrere Tage an. Verschiedene Mittel (Chloroformöl-Einreibungen, Chloralhydrat, Morphin, Opiate, Blausäure u. A.) gegen die neuen Beschwerden blieben ohne Erfolg oder wurden schlecht vertragen. *Linhart* wurde endlich in der Vermutung, dass der scheinbar gefässlähmenden Wirkung des Salicyls durch Ergotin zu begegnen sei, durch französische Berichte über die metrorrhagische Wirkung des Salicyls bestärkt und gab bei der nächsten Gelegenheit eine kleine Dosis Extractum dialysatum secalis cornuti, worauf nach 10—15 Minuten die heftigen Beschwerden „wie abgeschnitten" waren. *Linhart* fährt in seinem Berichte fort: „Am nächsten Tage wurde Natrium salicylicum gleich zusammen mit dem Ergotin gegeben, und die Beschwerden traten gar nicht auf."

„Und nun folgte eine ungemein grosse Zahl von Versuchen, deren Ergebnisse so geradezu mathematisch bestimmte, so schlagende sind, dass ich mit völliger Ueberzeugung die Sätze unter-

---

[1]) Dr. *Linhart*, DieWirkung der Salicylsäure auf den Uterus. Wiener medicinische Presse 1889, Nr. 49.

schreiben kann: dem Natriumsalicylate ist eine gefässlähmende Wirkung auf den Uterus eigen; durch passende Gaben von Secale cornutum lässt sich dieser Wirkung mit Sicherheit begegnen."

„Musste die Kranke Natrium salicylicum nehmen, so konnte sie mit Bestimmtheit — gewöhnlich nach der dritten, vierten, oft schon nach der zweiten Gabe — auf Kreuzschmerzen etc. rechnen; hatte sie in der der Menstruation vorhergehenden Zeit häufigere Dosen des Mittels genommen, oder musste sie knapp vor der Menstruation eine oder zwei grössere Dosen nehmen, so hatte sie lange, reichliche, schmerzhafte Menstruation. Wurde nach Eintritt der Kreuz- und andern Schmerzen Extractum secalis cornuti gegeben, so waren diese sofort verschwunden; wurde von der dritten, vierten Gabe ab das Natrium salicylicum gleich mit dem Ergotin gegeben, so traten die Beschwerden gar nicht ein. Und ebenso war die Menstruation von dem Tage ab, da das Salicylat mit dem Ergotin combiniert gegeben wurde, wieder die friedliche, mässige, von geringer Dauer, wie vorher. Um auch in diesem Punkte sicher zu sein, überredete ich die Patientin, in einem rheumatischen Monate das Natrium salicylicum ohne Ergotin zu nehmen und auch die sofort anwesenden Beschwerden mit andern Mitteln zu bekämpfen, so gut es gehen wolle; und meine Erwartung wurde nicht getäuscht: Die Menstruation trat früh, schmerzhaft und reichlich auf und dauerte lange. Im nächsten Monat musste das Salicylat knapp vor der Menstruation genommen werden, was die Kranke sehr lange auf das Aengstlichste vermieden hatte; es wurde mit Ergotin verbunden, und die Menstruation war normal."

Von dem grössten praktischen Interesse sind unzweifelhaft die Beobachtungen von Abortus bei Salicylanwendung. *Balette* teilt vier Fälle derart mit:

1. (Von *Bucquoy* beobachtet.) Patientin, im sechsten Monat schwanger, ist an „sehr heftigem, hitzigen Gelenkrheumatismus" erkrankt. Sie erhält vier Tage hindurch täglich 10 g salicylsaures Natron. Das Mittel wurde gut ertragen, doch da einige Tage vorher in der Maternité de Cochin zwei Fälle von Abort bei Anwendung von Salicylsäure stattgefunden hatten, wurde die Medication wieder ausgesetzt. Die Kranke will bemerkt haben, dass am ersten Tage der Behandlung die Kindsbewegungen heftiger und belästigender waren. Einen Tag nach dem Aussetzen des Mittels waren noch foetale Herztöne hörbar, doch trat in der folgenden Nacht „ohne eine andere nachweisbare Ursache als die Salicylbehandlung" Abort ein.

2. N. G., 29 Jahre alt, kräftig gebaut, bisher vollkommen gesund, Menstruation regelmässig, letzte Periode angeblich im Monat vorher. Seit einigen Tagen zeigen sich Schmerzen im linken Knie; dasselbe ist angeschwollen, gerötet und bei Bewegung und Druck äusserst empfindlich; es besteht mässiges Fieber (38,6 °). Am 28. Dez. erhält die Kranke 4 g salicylsaures Natron. Am 30. wird, da der Zustand der Kranken unverändert ist, die Medication wiederholt. Am 31. morgens tritt starke Metrorrhagie auf, die Kranke glaubt, dass ihre Regeln begonnen haben. Nach zwei Stunden wird der Ausfluss sehr gering. Beim sorgfältigen Auswaschen der Blutgerinsel findet sich ein Foetus von über 1 cm Länge, entsprechend einem Alter von 4—6 Wochen. Die Salicylsäure wird ausgesetzt.

3. E. B., 26 Jahre alt, im 8. Monat schwanger. Die Schwangerschaft ist normal, die Foetalgeräusche sind deutlich hörbar; der Muttermund ist halb offen und weich. Patientin klagt über äusserst heftige Schmerzen, besonders im rechten Handgelenk, auch sind Schulter-, Ellenbogen-, Knie- und Fussgelenke afficiert. Zuerst wird schwefelsaures Chinin gegeben, doch ohne Erfolg. Bei der Heftigkeit der Schmerzen, welche die Kranke nachts nicht schlafen lassen, verordnet Dr. *Hutinel* nach längerm Zögern, da ihm die abortive Eigenschaft der Salicylsäure bekannt war, salicylsaures Natron in der Dosis von 6 g auf 3 mal in 24 Stunden zu nehmen. Schon nach der zweiten Dosis ist die Kranke weniger aufgeregt, doch empfindet sie Kolikschmerzen. Der Rest des Mittels wird daher nicht gegeben. Abends sind die rheumatischen Schmerzen verschwunden, während die Kolikschmerzen fortdauern. Am nächsten Tage wird Patientin von einem Kind entbunden (8. Monat), das zuerst asphyktisch ist, aber bald zu atmen beginnt. Am folgenden Tage befindet sich die Mutter wohl und fieberfrei. Nach zwei Tagen werden die Lochien foetid, es treten Zeichen von puerperaler Infection auf, der die Kranke nach einigen Tagen erliegt.

4. M. P., 24 Jahre alt, seit 3½ Monat schwanger, wurde am 27. Januar 1883 wegen eines „hitzigen und allgemeinen Gelenkrheumatismus" aufgenommen. Prof. *G. Sée* verordnete gegen die sehr starken Schmerzen in Schulter-, Ellenbogen- und Fussgelenk der rechten Seite 6 g salicylsaures Natron. Nach 8 Tagen waren die Anschwellungen und Schmerzen aus den verschiedenen Gelenken verschwunden, doch hatte sich die Krankheit in dem rechten Knie lokalisiert, das sehr stark anschwoll und sehr schmerzhaft war. Am 1. März verlässt Patientin das Krankenhaus, kehrt aber am 11. zurück, da das Knie noch mehr angeschwollen war. Es wird wieder eine Dosis von 6 g salicylsaurem

Natron verordnet. Am 17. März sind die Schmerzen verschwunden, obwohl die Schwellung fortbesteht. Irrthümlicher Weise wird das Mittel gegen Verordnung von der Kranken weitergenommen. Am 18. April klagt die Kranke über Taubheit und Gesichtsschwäche. Jetzt wird die Salicylbehandlung wirklich ausgesetzt, worauf die nervösen Symptome verschwinden. Am 25. macht die Kranke eine Fehlgeburt. „Das Kind hatte eine tiefbraune Hautfarbe; man konnte die Haut an bestimmten Stellen in Lappen aufheben. Der Tod schien etwa einen Monat hinaufzureichen."

Zwei weitere Fälle von Abortus bei Salicylbehandlung teilt *Wacker* als eigene Beobachtungen mit:

1. (Beobachtung I.) Am 10. April 1887 kam in *Wacker*'s Behandlung eine 38jährige, kräftig gebaute Wirtin, im 2. Monat der Gravidität stehend, wegen eines vom Nasenrücken ausgehenden, gering ausgebreiteten Erysipelas. Die Temperatur betrug, axillar gemessen, 38,9, und die Kranke erhielt, da gleichzeitig Stuhlverhaltung bestand, eine Mixtur von Natrium salic. 5,0, Inf. fol. sennae 10,0/150,0, welche zwei Tage später repetiert wurde. Das Fieber liess sehr bald nach, ebenso blieb das Erysipel lokalisiert, und fühlte sich die Kranke am 14. April fast genesen, als sich am 16. April Metrorrhagie mit nachfolgendem Abortus einstellte, als dessen Ursache *Wacker*, mangels jeden verwertbaren Lokalbefundes und bei dem Fehlen jeder Infektion oder hereditären Belastung, die vorausgehende fieberhafte Allgemeinerkrankung annahm. Die Blutung stand sehr bald nach Abgang der Frucht infolge ausgiebiger Tamponade und der Darreichung eines Infus. secal. cornut. 2,0/100,0, und die Patientin erholte sich ziemlich rasch; indes trat am 6. Tage des Puerperiums — wahrscheinlich infolge eines groben Diätfehlers — eine leichte Fiebersteigerung auf 38,7 auf, gegen welche Solut. natr. salicyl. 3,0/100,0 verordnet wurde; am folgenden Tage stellte sich gegen Abend eine ziemlich profuse Blutung ein, welche durch Tamponade sehr bald bewältigt wurde. Die weitere Darreichung von Natr. salicyl. unterblieb, worauf Patientin sehr bald genas, ohne dass sich noch irgend welche Störungen des Wochenbettes gezeigt hätten.

2. (Beobachtung V.) Eine im 4. Monat stehende, kräftige und hereditär nicht belastete 35jährige Frau erhielt wegen einer Bronchitis capillaris am 6. Mai eine Mixtur von Decoct. rad. Seneg. 5,0/120,0 mit 5 g Natr. sal. Nach Wiederholung der Arznei trat am 8. Mai unter profusen Blutungen Abortus ein. Da kaum eine Temperaturerhöhung (38° axillar) bestanden hatte, ausserdem die vorgenommene innere Untersuchung ein für die Aetiologie dieses

Abortus vollkommen negatives Resultat lieferte, sowie jede Infektion mit Sicherheit auszuschliessen ist, und die Frucht in vollkommen gesundem und nicht mazeriertem Zustande sich befand, so musste das gegebene Salicylpräparat als Ursache der Unterbrechung der Schwangerschaft angesehen werden.

Durch die Güte des Herrn Geheimrat Dr. *Brandis* und des Herrn Dr. *Schumacher* in Aachen, denen ich meinen herzlichsten Dank für ihre freundlichen Mitteilungen ausspreche, bin ich in der Lage, noch einen weiteren Fall von Abort bei Salicylgebrauch hinzufügen zu können.

Frau J. aus D. wurde von Herrn Geheimrat *Brandis* ohne dessen Kenntnis der vorhandenen Schwangerschaft wegen schweren, chronischen Gelenkrheumatimus behandelt. Die Dame erhielt Natrium salicylicum zu 3, 4 und 5 g auf einmal abends. Ausserdem wurde sie mit Bädern behandelt, die in der Zeit vom 22. November bis 27. Dezember 1890 mit wenigen Ausnahmen täglich genommen wurden.

Am 29. Dezember 1892 trat Fehlgeburt ein, und die Kranke ging deshalb in die Behandlung des Herrn Dr. *Schumacher* über.

Die Fälle, in denen trotz längeren und reichlichen Salicylgebrauches die Schwangerschaft ihr normales Ende erreichte, sind bedeutend zahlreicher und in jeder grösseren Klinik werden solche beobachtet worden sein. *Balette* selbst stellt den obigen vier Fällen fünf andere entgegen, bei denen der Salicylgebrauch keinen Einfluss auf die Schwangerschaft ausübte:

1. (Von *Boisio* in Brescia beobachtet.) Eine 34jährige Frau, im 3. Monat der Schwangerschaft stehend, erkrankte an Gelenkrheumatismus. Fieber mässig. Die Kranke erhält 14 Tage lang täglich 4 g Salicylsäure, ohne dass die Schwangerschaft irgend welche Störungen erlitten hätte.

2. (Von *Porak* beobachtet.) Eine schwangere, heriditär nicht belastete Kranke, welche an rheumatischen Schmerzen litt, erhielt mehrere Tage hindurch je 1 g Salicylsäure. Die Schmerzen verschwanden allmählich, und die Schwangerschaft erreichte ohne irgend einen Zwischenfall ihr normales Ende.

3. *Charpentier* verordnete einer im 8. Monat schwangeren Frau, die an einer sehr schmerzhaften Symphysenentzündung rheumatischer Natur litt, 4 g salicylsaures Natron in einem alkoholischen Tranke; das Mittel wurde 3 Tage hindurch fortgesetzt. Die Schmerzen verschwanden, und die Schwangerschaft nahm ihren normalen Verlauf.

4. (Ebenfalls von *Charpentier* beobachtet.) Eine im 5. Monat schwangere Kranke litt an heftigen Schmerzen in der Lenden- und Schamgegend. *Charpentier* diagnosticierte eine Entzündung aller Symphysen, ohne feststellen zu können, ob dieselbe rheumatischen Ursprungs sei oder von der Schwangerschaft abhänge. Er verschrieb 4 g salicylsaures Natron, welches die Kranke 4 Tage lang nahm, obgleich die Schmerzen schon am zweiten Tage verschwanden. Sie nahm im Ganzen 16 g salicylsaures Natron, ohne dass ihre Schwangerschaft die geringste Störung erlitt.

5. Dr. *Verrier* behandelte eine 19jährige Frau, die im 4. Monat der Schwangerschaft Syphilis acquiriert hatte und sich im sekundären Stadium der Krankheit befand. Während der Behandlung erkrankte die Frau infolge einer Erkältung an heftigem, allgemeinem Gelenkrheumatismus mit ziemlich hohem (bis 39,6) und ungefähr 14 Tage lang anhaltendem Fieber. Die Kranke erhielt zuerst 2, dann 4 und 6 g salicylsaures Natron. Als nach 6 Tagen die Kranke angab, keine Kindsbewegungen mehr zu fühlen, ging man zuerst auf 4, dann auf 2 g herab. Die Kranke nahm 22 Tage lang salicylsaures Natron, und zwar im Ganzen über 50 g, bis die rheumatische Erkrankung gehoben war. Die Kindsbewegungen hatten sich wieder eingestellt, ein Abort erfolgte nicht.

Auch *Wacker* berichtet, dass bei einer im 7. Monat stehenden Schwangern, der er gegen Rheumatismus 3 g salicylsaures Natron pro die verordnet hatte, „die Darreichung desselben ohne jeden Einfluss auf die weiblichen Geschlechtsorgane blieb.“ (Beobachtung VI.)

Es liegen also eine ganze Reihe von Berichten, die sich allerdings teilweise widersprechen, über die

Wirkung der Salicylsäure auf den schwangeren Uterus oder auf die Frucht vor, doch abgesehen von den wenigen Versuchen, die *Balette* an Meerschweinchen anstellte, habe ich keinen Bericht über experimentelle Versuche über diesen Gegenstand gefunden. Es lag daher nahe, die etwaige abortive Wirkung des salicylsauren Natron an trächtigen Tieren zu erproben, und ich habe deshalb eine Reihe von Versuchen in dieser Richtung hin angestellt.

Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden an Kaninchen, deren normale Trächtigkeitsdauer nur 30 bis 32 Tage beträgt, und die sich deshalb zu diesen Versuchen ganz besonders eignen, angestellt und zwar in folgender Weise:

Nicht trächtige, darauf hin eine Zeit lang beobachtete und isoliert gehaltene Weibchen wurden auf je zwei Tage zu Böcken gesetzt, die ebenfalls einige Tage isoliert gehalten worden waren. Auf diese Weise konnte der Tag der Conception annähernd genau festgestellt werden.

Acht bis vierzehn Tage nach derselben wurde mit der Darreichung des salicylsauren Natron und zwar mittelst subcutaner Injektionen begonnen, und letztere täglich bis zum Eintritt des Aborts oder des Werfens ausgeführt.

Um die Grösse der Einzelgaben, die, ohne das Leben der Tiere zu gefährden, appliciert werden können, annähernd festzustellen, wurden zunächst zwei Versuche an nicht trächtigen Kaninchen gemacht.

I. Kaninchen, 1450 g schwer.

Injektion von salicylsaurem Natron in 50prozentiger Lösung unter die Haut des Rückens.

17. Nov. 1892	0,5 g	Nach den Einspritzungen ist nichts besonderes zu bemerken. Das Tier ist munter und frisst gut.
18. „ „	0,75 g	
21. „ „	1,0 g	
23. „ „	1,75 g	

Das Tier wird nach der Einspritzung sehr unruhig, rennt wild umher, verfällt nach einiger Zeit in Krämpfe und stirbt drei Stunden nach der Injektion.

II. Kaninchen, 1500 g schwer.

Injektionen wie oben.

17. Nov. 1892	0,5 g	Nichts besonderes zu bemerken.
18. „ „	0,85 g	
21. „ „	1,5 g	

Das Tier rennt unmittelbar nach der Einspritzung wild umher, beruhigt sich aber bald.

23. Nov. 1892 2,0 g

Das Tier wird wie im ersten Falle unruhig, rennt wild umher und stirbt unter gleichen Erscheinungen wie oben ca. 6 Stunden nach der Injektion.

Danach schien es, dass Kaninchen von mittlerer Grösse Einzelgaben bis zu 1,0 und 1,5 g gut vertragen. Und in der That haben die folgenden Versuche gezeigt, dass, obwohl ich öfters diese hohen Dosen auf einmal injiciert habe, keins der Versuchstiere daran zu Grunde gegangen ist.

Versuch I.

Ein Kaninchen, 1750 g schwer, wird am 9. November 1892 zu einem Bock gesetzt und daselbst bis zum 11. gelassen. Am 19. konnte Eintritt von Trächtigkeit konstatiert werden. Am 24. d. M. wurde mit den Einspritzungen begonnen, also am 14. Tage der Trächtigkeit. Von einer 50prozentigen Lösung von salicylsaurem Natron wurde dem Tiere eine *Pravaz*'sche

Spritze von 1 ccm Inhalt injiciert; somit erhielt das Tier 0,5 g Natr. salicyl. Die Einspritzung wurde am 25. in derselben Dosis wiederholt. Am Morgen des 26., also am 16. Tage der Trächtigkeit trat Fehlgeburt von einer nicht ausgetragenen Frucht ein.

Mittags erhielt das Tier nochmals eine Injektion von 0,5 g, worauf am Abend zwei weitere Foeten abgingen.

Im ganzen hatte das Kaninchen 1,5 g erhalten.

Versuch II.

Ein Kaninchen, 2300 g schwer, wird vom 8. bis 10. November 1892 zu einem Bock gesetzt. Nachdem Trächtigkeit eingetreten, wurde mit den Einspritzungen am 24. November, am 15. Tage der Trächtigkeit, begonnen.

Das Kaninchen erhielt am 24., 25. und 26. November je 0,25 g in 50procentiger Lösung.

In der Nacht vom 26. zum 27. November trat Fehlgeburt ein (zwei Foeten), also am 17. Tage der Trächtigkeit nach 3 Injektionen von im ganzen 0,75 g

Versuch III.

Kaninchen, 1800 g schwer.

Dasselbe wird belegt vom 11. bis 13. November. Am 24. d. M., also am 12. Tage der Trächtigkeit, wird mit den Einspritzungen begonnen.

Das Tier erhält 6 Tage hindurch je 0,75 g in 50prozentiger Lösung.

In der Nacht vom 29. zum 30. November tritt Fehlgeburt ein (5 Foeten), am 18. Tage nach der Conception, nach 6 Injektionen von je 0,75 g, also in Summa nach 4,5 g.

Die Foeten zeigen ein bläulich verfärbtes, stark aufgetriebenes Abdomen; bei Eröffnung desselben fliesst reichlich eine klare, wässerige, farblose Flüssigkeit ab.

Versuch IV.

Kaninchen, 1850 g schwer, belegt am 21. bis 23. November. Mit Einspritzungen wurde begonnen am 14. Tage der Trächtigkeit, am 5. Dezember.

Das Tier erhält 4 Tage hindurch je 0,15 g in 20prozentiger Lösung. Unmittelbar nach den Injektionen zeigt das Tier eine kurze Zeit einige Schmerzäusserungen, indem es schreit und nach der Injektionsstelle hinbeisst.

Am 7. Dezember stellen sich Diarrhoeen ein; auch ein wenig Blut ist abgegangen. Am 9. d. M. finden sich bei genauer Durchsuchung des Stalles zwei bohnengrosse, faulige Fleischklümpchen. Da das Tier sich jetzt als nicht mehr trächtig herausstellte, war anzunehmen, dass dies der Rest eines Aborts war. Nach einigen Tagen wurde das Tier getötet und seciert. Dabei wurde vorhanden gewesene Trächtigkeit konstatiert.

Es war also am 18. Tage der Trächtigkeit nach 4 Injektionen von je 0,15 g (Summa 0,6 g) Fehlgeburt eingetreten.

Versuch V.

Kaninchen, 2000 g schwer, belegt am 21. bis 23. November. Die Einspritzungen begannen am 5. Dezember, am 14. Tage der Trächtigkeit. Das Tier erhielt in 20prozentiger Lösung:

am 5. bis 8. Dez. je 0,2 g (4 Injektionen)
„ 9. „ 15. „ „ 0,3 g (7 „)
„ 16. Dez. 0,4 g
„ 17. „ 0,3 g
„ 18. „ 0,3 g
„ 19. „ 0,4 g
„ 20. „ 0,4 g

Am 21. Dezember, also am 29. Tage der Trächtigkeit, wirft das Kaninchen vier lebende Junge.

Es hatte im ganzen in 16 Injektionen 4,7 g Natr. salicyl. erhalten.

Bei den folgenden Versuchen — mit Ausnahme des 14. und 15. Versuches — wurde der Zeitpunkt der Conception nicht so genau wie in den vorhergehenden festgestellt, sondern es wurden zufällig vorhandene, trächtige Kaninchen verwandt. Mit einiger Gewissheit kann die Dauer der Trächtigkeit durch Palpation bestimmt werden.

Versuch VI.

Kaninchen, 2200 g schwer, ungefähr 14 Tage trächtig. Das Tier erhält in 20prozentiger Lösung:

am 7. und 8. Febr. 1893 je 0,4 g (2 Injektionen)
„ 9. bis 18. „ „ „ 0,6 g (10 „)
„ 19. Febr. 1,0 g
„ 20. „ 1,5 g
„ 21. „ 1,75 g

Am 22. d. M. wirft das Tier fünf lebende Junge, nachdem es in 15 Injektionen im ganzen 11,05 g Natr. salicyl. erhalten hatte.

Versuch VII.

Kaninchen, 2000 g schwer, ungefähr 8 Tage trächtig. Dasselbe erhält in 20prozentiger Lösung:

am 10. bis 15. Febr. je 0,4 g (6 Injektionen)
„ 16. „ 18. „ „ 0,6 g (3 „)
„ 19. Febr. „ 0,8 g
„ 20. „ „ 1,0 g
„ 21. und 22. „ „ 1,25 g (2 „)
„ 23. bis 28. „ „ 1,5 g (6 „)
„ 2. und 3. März „ 1,5 g (2 „)

Am 4. März wirft das Kaninchen fünf lebende Junge, nachdem es in 21 Injektionen im ganzen 20,5 g erhalten hat.

Trotz der grossen Menge von salicylsaurem Natron, die das Tier erhalten, zeigt es keinerlei Störungen seiner Gesundheit, mit Ausnahme eines kleinen Abscesses im Rücken.

Versuch VIII.

Kaninchen, 2100 g schwer, hochträchtig.

Dasselbe erhält vom 21. bis 24. Februar je 0,1 g in 50prozentiger Lösung, im ganzen also 4,0 g.

Am 25. d. M. wirft es fünf lebende Junge.

Versuch IX.

Kaninchen, 1800 g schwer, kaum seit 8 Tagen belegt.

Dasselbe erhält in 50prozentiger Lösung:

am 21. bis 24. Febr. je 1,0 g (4 Injektionen),
„ 25. „ 4. März „ 1,5 g (7 Injektionen).

Am 5. März tritt Fehlgeburt ein von fünf sehr unreifen Früchten. Das Kaninchen hatte erhalten in 11 Injektionen 14,5 g salicylsaures Natron.

Versuch X.

Kaninchen, 1900 g schwer, ungefähr 8 Tage trächtig.

Dasselbe erhält in 50prozentiger Lösung:

vom 21. April bis 1. Mai je 0,5 g,

am 2. Mai wird die Injektion ausgesetzt.

Vom 3. bis 7. Mai erhält das Tier wiederum täglich 0,5 g.

Am 11. Mai wirft es sieben lebende Junge nach 15 Einspritzungen von je 0,5 g, im ganzen also nach 7,5 g Natr. salicyl.

Versuch XI.

Kaninchen, 2300 g schwer, ungefähr 8 Tage trächtig.

Dasselbe erhält vom 21. April bis 1. Mai und vom 3. bis 7. Mai je 0,75 g, im ganzen also in 15 Einspritzungen 11,25 g.

Am 10. Mai werden vier lebende Junge geworfen.

Abscesse im Rücken infolge der zahlreichen Injektionen.

Versuch XII.

Kaninchen, 2850 g schwer, ungefähr 8 Tage trächtig.

Dasselbe erhält vom 21. April bis 1. Mai und vom 3. bis 7. Mai je 1,0 g.

Am 9. Mai wirft das Tier neun lebende Junge, also nach 15,0 g in 15 Einspritzungen.

Ebenfalls Abscesse im Rücken.

Versuch XIII.

Kaninchen, 2800 g schwer, ungefähr 8 Tage trächtig.

Dasselbe erhält gleichzeitig die gleichen Dosen wie das Tier des vorigen Versuches.

Am 10. Mai wirft es neun lebende Junge, also ebenfalls nach 15,0 g Natr. salicyl.

Versuch XIV.

Kaninchen, 2650 g schwer, belegt am 7. Mai.

Mit Injektionen wird begonnen am 14. Tage der Trächtigkeit; das Tier erhält in 50prozentiger Lösung am 21. bis 27. Mai täglich 1,0 g.

Am 28. werden die Injektionen ausgesetzt.

Vom 29. Mai bis 3. Juni erhält das Tier weiter täglich 1,0 g.

Am 4. Juni wirft es nach 28tägiger Trächtigkeit sieben lebende Junge, nachdem es in 13 Injektionen 13,0 g Natr. salicyl. erhalten hatte.

Versuch XV.

Kaninchen, 1970 g schwer, belegt am 10. Mai.

Begonnen mit Einspritzungen am 22. Mai, also nach zwölftägiger Trächtigkeit.

Das Tier erhält vom 22. bis 27. Mai und vom 29. Mai bis 7. Juni täglich 1,0 g.

Am 8. Juni werden nach 29tägiger Trächtigkeit fünf lebende Junge geworfen, nach 16 Injektionen von im ganzen 16,0 g.

Ausser diesen Versuchen an Kaninchen wurden noch drei solche an Meerschweinchen ausgeführt.

Diese Tiere eignen sich dazu weniger, da sie ungefähr neun Wochen tragen, und sich deshalb die Dauer der

bestehenden Trächtigkeit nicht genau bestimmen lässt. Da jedoch die angestellten Versuche einige Aehnlichkeit mit den von *Balette* angeführten haben, so lasse ich sie hier folgen:

Versuch XVI.

Mittelgrosses, trächtiges Meerschweinchen.

Dasselbe erhält subcutan von einer 20prozentigen Lösung von Natrium salicylicum:

vom 9. bis 15. Dez. täglich je 0,1 g (7 Injektionen),
am 16. Dez. 0,15 g,
vom 17. bis 21. Dez. täglich je 0,1 g (5 Injektionen).

Am 25. Dez. wirft es zwei lebende Junge, nach 13 Injektionen von im ganzen 1,35 g.

Versuch XVII.

Mittelgrosses, trächtiges Meerschweinchen.

Dasselbe erhält von derselben Lösung subcutan:

vom 9. bis 15. Dez. täglich je 0,075 g (7 Injektionen),
am 16. Dez. 0,1 g.

Am 18. Dez. Fehlgeburt von drei fast ausgetragenen Früchten, die, wie sich aus der Untersuchung der Lungen ergiebt, nicht geatmet haben.

Das Muttertier selbst wird tot im Stalle gefunden. Es hatte in 8 Injektionen zusammen 0,625 g erhalten.

Versuch XVIII.

Grosses, trächtiges Meerschweinchen.

Dasselbe erhielt:

vom 9. bis 15. Dez. täglich je 0,05 g (7 Injektionen),
am 16. Dez. 0,075 g,
am 17. und 18. Dez. je 0,05 g (2 Injektionen).

Am 18. Dez. wird ein lebendes Junge geworfen.

Das Muttertier hatte erhalten in 9 Injektionen 0,475 g Natr. salicyl.

Versuchsergebnisse.

A. An Kaninchen.

I. Nach 3 Injektionen von je 0,5 g (Summa 1,5 g) Fehlgeburt, nach 16tägiger Trächtigkeit.

II. Nach 3 Injektionen von je 0,25 g (Summa 0,75 g) Fehlgeburt, nach 17tägiger Trächtigkeit.

III. Nach 6 Injektionen von je 0,75 g (Summa 4,5 g) Fehlgeburt am 18. Tage der Trächtigkeit.

IV. Nach 4 Injektionen von je 0,15 g (Summa 0,6 g) Fehlgeburt am 18. Tage der Trächtigkeit.

V. Nach 16 Injektionen von je 0,3 und 0,4 g (Summa 4,7 g) lebende Junge.

VI. Nach 15 Injektionen, allmählich ansteigend von 0,4 bis 1,75 g (Summa 11,05 g), lebende Junge.

VII. Nach 21 Injektionen, allmählich ansteigend von 0,4 bis 1,5 g (Summa 20,5 g), lebende Junge.

VIII. Nach 4 Injektionen von je 1,0 g (Summa 4,0 g) lebende Junge.

IX. Nach 11 Injektionen von je 1,0 und 1,5 g (Summa 14,5 g) Fehlgeburt am ungefähr 19. Tage der Trächtigkeit.

X. Nach 15 Injektionen von je 0,5 g (Summa 7,5 g) lebende Junge.

XI. Nach 15 Injektionen von je 0,75 g (Summa 11,25 g) lebende Junge.

XII. Nach 15 Injektionen von je 1,0 g (Summa 15,0 g) lebende Junge.

XIII. Nach 15 Injektionen von je 1,0 g (Summa 15,0 g) lebende Junge.

XIV. Nach 13 Injektionen von je 1,0 g (Summa 13,0 g) lebende Junge.

XV. Nach 16 Injektionen von je 1,0 g (Summa 16,0 g) lebende Junge.

B. An Meerschweinchen.

XVI. Nach 13 Injektionen von je 0,1 und 0,15 g (Summa 1,35 g) lebende Junge.

XVII. Nach 8 Injektionen von je 0,075 und 0,1 g (Summa 0,625 g) Fehlgeburt; Muttertier selbst tot.

XVIII. Nach 9 Injektionen von je 0,05 und 0,075 g (Summa 0,475 g) lebendes Junge.

Werfen wir einen Rückblick auf die oben zusammengestellten Versuchsergebnisse, so erscheint es zunächst sehr auffallend, dass bei den vier ersten Versuchen nach verhältnismässig kleinen und wenigen Gaben regelmässig Fehlgeburt eintrat, während bei fast allen übrigen trotz sehr hoher und zahlreicher Gaben vollständig ausgetragene, lebende und lebensfähige Junge — der grösste Teil der jungen Tiere ist aufgezogen worden — geworfen wurden.

Ebenso auffallend erscheint es, dass *Fürbringer*, der bei seinen Versuchen grösstenteils nur sehr kleine Dosen verwandte und dieselben meistens nur einmal, selten zweimal verabreichte, bei sämtlichen weiblichen Versuchstieren Abortus erhielt.

Wie lässt sich dieser scheinbare Widerspruch erklären?

Dass dem salicylsauren Natron eine gewisse — wahrscheinlich gefässlähmende — Wirkung auf den Uterus innewohnt, kann wohl nach den zahlreich angeführten Berichten verschiedener Autoren und besonders nach den Beobachtungen und exacten Versuchen von *Linhart* nicht geleugnet werden; aber ebensowenig darf man allgemein behaupten, dass diese Wirkung immer eintrete.

Im Gegenteil, sowohl die Berichte von *Balette*, die tägliche Erfahrung in den Kliniken, wie auch das Resultat des grösseren Teils meiner Versuche zeigen, dass obige Nebenwirkungen des Salicyls Ausnahmen sind.

Meine ersten vier Versuche wurden in den Tagen vom 24. November bis zum 7. Dezember 1892 ausgeführt, zu einer Zeit, in der aussergewöhnlich strenge Kälte herrschte. Die Tiere wurden zwar in einem durch einen Ofen erwärmten Zimmer gehalten. Dabei war es aber nicht zu vermeiden, dass der Ofen nachts ausging und erst am anderen Morgen wieder angeheizt wurde, sodass in dem Zimmer nachts bedeutend niedrigere Temperatur herrschte als am Tage. Auch heizte der Ofen so gut, dass ungeachtet aller Aufmerksamkeit nicht selten Ueberheizung am Tage eintrat.

Andererseits erhielt ich seit dem Februar 1893 mit einer Ausnahme (Versuch IX) keinen Abort mehr; der Februar sowie der März waren verhältnismässig recht warm, und die Temperaturunterschiede zwischen Tag und Nacht in dem Zimmer demgemäss geringer.

In dem starken Temperaturwechsel nun scheint mir das wesentlichste Moment für das Zustandekommen

der Fehlgeburten zu liegen. Ersterer war in den ersten Fällen bedeutend: ich erzielte mit meinen Injektionen Abortus. In den übrigen Fällen fiel der schädigende Einfluss des starken Temperaturwechsels auf die trächtigen Tiere fort; der Erfolg der Injektionen blieb aus.

Käme dem salicylsauren Natron eine abortive Wirkung auf den vollständig gesunden, durch nichts anderes in schädigender Weise beeinflussten Organismus zu, so hätte bei den hohen und zahlreichen Gaben — ich erinnere an die Versuche VI, VII, XII—XV, in denen ich bis zu täglichen Einzeldosen von 1,0 g und mehr und bis zu 21 Injektionen anstieg — unbedingt Abort erfolgen müssen.

Allerdings fällt in die kalte Jahreszeit ein Versuch (V), worin lebende Junge geworfen wurden, und in die warmen Tage ein solcher (Versuch IX), worin Fehlgeburt erzielt wurde.

Zu ersterem Falle wäre zu bemerken, dass eben das salicylsaure Natrium vereint mit starkem Temperaturwechsel Abort herbeiführen kann, aber nicht unbedingt muss. Im zweiten Fall wird irgend eine Schädlichkeit bestanden haben, die nicht zu meiner Beobachtung gelangte.

In gleicher Weise lassen sich die *Fürbringer*schen Resultate erklären. Seine Tiere waren durch die Injektion von fauliger Flüssigkeit krank gemacht und fieberten. Ihr Organismus war daher schon für die abortive Wirkung des Salicyls prädisponiert.

Uebrigens sind verschiedene Autoren der Ansicht, dass hohes und lang andauerndes Fieber schon an und für sich Abort herbeiführen kann. Und damit wäre auch die Erklärung für die von *Balette* aufgeführten Fälle von Abort bei acutem Gelenkrheumatismus gefunden.

In sämtlichen Fällen bestand zum Teil hohes Fieber, und darin lag schon eine gewisse Prädisposition für den Abort. Ein gleiches gilt besonders von dem von mir mitgeteilten Falle, wo zahlreiche Bäder den Körper vielleicht angegriffen hatten. Es ist daher keineswegs zu verwundern, wenn durch die Darreichung von Salicyl in diesen Fällen Frühgeburt herbeigeführt wurde.

In den beiden von *Wacker* veröffentlichten Fällen bestand allerdings kein hohes Fieber; die höchsten dabei beobachteten Temperaturen waren 38,9 und 38° (axillar), und dieses mässige Fieber allein dürfte wohl nicht für die Erklärung der Fehlgeburten ausreichen. In beiden Fällen erhielten die Kranken nur zweimal je 0,5 g salicylsaures Natron, also wenige nicht hohe Gaben. Vielleicht darf man annehmen, dass, wie man es ja öfters bei Arzneien, die im Allgemeinen gut vertragen werden, findet, bei einzelnen Individuen eine besondere Abneigung gegen die Salicylsäure besteht. Allerdings müssten alsdann, wie *Wacker* mit Recht hervorhebt, vor dem Eintritt der Frühgeburt andere unangenehme Nebenerscheinungen, wie Ohrensausen, Schwindel u. s. w. eintreten, was in den beiden von *Wacker* angeführten Fällen nicht der Fall war.

Schliesslich wäre noch zu erwähnen, dass manche Frauen grosse Neigung zu abortieren haben und aus dem geringsten Anlass eine Fehlgeburt machen, während andere sehr viel ohne Schaden für ihre Gravidität ertragen können. Ich erinnere an den von *Balette* mitgeteilten Fall, wo die Schwangere Syphilis acquiriert hatte, die anerkanntermassen leicht zu Fehlgeburt führt, ausserdem an heftigem Gelenkrheumatismus mit lang anhaltendem, ziemlich hohem Fieber erkrankt war und dabei 22 Tage lang salicylsaures Natron

erhielt. Trotz dieser Anhäufung für Abort prädisponierender Momente wurde die Schwangerschaft nicht unterbrochen.

Ich glaube nun auf Grund obiger Versuche und der mitgeteilten Fälle mich dahin zusammenfassen zu dürfen, dass die Salicylsäure und ihre Salze nur dann abortiv wirken, wenn durch irgend welche andere, den Organismus schädigende Einflüsse eine gewisse Prädisposition geschaffen ist, oder wenn von vornherein eine Idiosynkrasie gegen Salicyl besteht.

Da nun diese Prädisposition in allen Fällen, wo man Schwangeren Salicyl zu verabreichen genötigt ist, eben in gewisser Weise vorliegt, so ist dabei immer an die Möglichkeit einer Fehlgeburt zu denken. Es wäre daher angebracht, bei Schwangeren die Darreichung des Salicyls möglichst zu beschränken.

Wie schon oben erwähnt, handelt es sich bei diesen unangenehmen Nebenerscheinungen bei der Salicylbehandlung in den meisten Fällen um eine gefässlähmende Wirkung des Mittels.

Das Ohrensausen, das bei stärkerem Gebrauch von Salicyl fast regelmässig auftritt, lässt sich durch Hyperämie infolge von Gefässlähmung erklären; die zuweilen auftretenden Schwindelanfälle und sogenannten „Salicyldelirien" sollen ebenfalls auf Hyperämie des Gehirns beruhen. Auch die von den übrigen Organen ausgelösten Erscheinungen können auf gleiche Weise erklärt werden.

Knapp[1]) beobachtete nach grösseren Gaben von

1) Jahresberichte über Leistungen und Fortschritte der gesammten Medicin. 1880, II. p. 442.

Salicyl leichte Amblyopieen; *Gibson* und *Felkin*[1]) in Edinburgh Miosis, die schon acht Stunden nach Beginn der Salicylbehandlung auftrat.

Beweisend für die gefässlähmende Wirkung des Salicyls ist besonders, dass allen diesen Erscheinungen gegenüber mit Erfolg Secale angewendet wurde.

Vor Allem beachtenswert aber sind die schon oben erwähnten profusen Blutungen infolge von Salicylgebrauch, da höchst wahrscheinlich ein Zusammenhang zwischen ihnen und den vom Uterus ausgehenden Erscheinungen besteht.

Lauriston E. Shan[2]) beobachtete zwei derartige Fälle:

Eine 27jährige Patientin wurde nach 10tägiger Salicylkur von äusserst profusen, vier Tage andauernden Blutungen aus Nasen- und Gaumenschleimhaut befallen, die wiederkehrten, sobald wieder Salicyl in Anwendung kam.

Im zweiten Falle, der einen 26jährigen kräftigen Mann betraf, wurde Salicin angewandt. Es trat eine sechs Tage andauernde Blutung, besonders aus der Gaumenschleimhaut, auf. Nach vierzehntägiger Pause wurde zum zweiten Male die Darreichung des Mittels versucht, und wiederum stellte sich die Blutung ein.

Zwei ähnliche Fälle teilt *Pullmann*[3]) mit:

Er war selbst bei einer Mumpsepidemie schwer inficiert worden und hatte noch als Complikation eine einseitige Orchitis acquiriert. Da hohes und andauerndes Fieber bestand, verordnete der behandelnde Kollege 5,0 g Natr. salicyl. als Einzelgabe. „Die Folge war Brechdurchfall, kolossaler Collaps und ein Nasenbluten, welches durch Tamponade der Nase mit Mühe noch rechtzeitig gestillt werden konnte."

Im anderen Falle handelt es sich um einen 22jährigen, bis dahin gesunden Mann, der an Gelenkrheumatismus erkrankt war.

---

1) Berliner klinische Wochenschrift. 1889, p. 103.
2) Daselbst, p. 103.
3) Daselbst, p. 604.

Nach der Darreichung des Salicyls in gewöhnlichen Dosen erfolgten Darmblutungen, die nachliessen, sobald das Mittel ausgesetzt wurde, und nach erneuter Darreichung wieder eintraten.

Die abortive Wirkung des Salicyls kann nun einmal auf die Weise erklärt werden, dass, wie z. B. in den beiden von *Wacker* mitgeteilten Fällen, der Abort eine Folge von starken Blutungen zwischen die Eihäute ist. Bei meinen abortierenden Tieren habe ich allerdings nie eine stärkere Blutung wahrgenommen.

Andererseits ist auch die Möglichkeit, dass das Salicyl direkt auf den Fötus einwirkt und diesen zum Absterben bringt, nicht ausgeschlossen (vergl. den vierten von *Balette* mitgeteilten Fall sowie meinen dritten Tierversuch). Wie die Versuche von *Benike*[1]), *Porak*[2]) und *Zweifel*[3]) lehren, passiert Salicylsäure und salicylsaures Natrium die Placente schon in 20 bis 40 Minuten; wurde kurz vor der Geburt einer Kreissenden Salicylsäure verabreicht, so konnte man dasselbe im Harn des Neugeborenen nachweisen. Bei diesem raschen Uebergange auf die Frucht ist es sehr gut möglich, dass die Salicylsäure — sie ist ja in grösseren Gaben ein direktes Herzgift — zum Tode des Fötus führt.

---

1) Dr. *Fritz Benike:* Zur Lehre des Stoffwechsels zwischen Mutter und Frucht. Zeitschrift für Geburtshülfe und Frauenkrankheiten. 1876, I., 3., p. 477. (Referat aus *Schmidt*'s Jahrbüchern, Band 173, p. 42.)

2) *Porak:* De l'absorption de quelques médicaments par le placenta et de leur élimination par l'urine des enfants nouveau-nés. Journal de Thérap. 1878 Nr. 1, ff. (Referat aus Jahrberichte über Leistungen und Fortschritte der gesammten Medicin. 1878, II, p. 588.)

3) Prof. *P. Zweifel:* Uebergang von Chloroform und Salicylsäure in die Placenta. Archiv für Gynaekologie. 1877, XII, 2, p. 1. (Referat aus *Schmidt*'s Jahrbüchern. Band 176, p. 244.)

Zum Schluss möchte ich noch auf die grosse Aehnlichkeit zwischen den Wirkungen der Salicylsäure und denen des Chinins aufmerksam machen. Beide Mittel wirken antifebril und antiseptisch; beide haben auch ähnliche Nebenwirkungen: Ohrensausen, Amblyopieen, Schwindel u. s. w. Ferner wird auch von denen der Salicylsäure ähnlichen Wirkungen des Chinins auf den Uterus berichtet. *Delefosse*[1]) hat 1873 eine Arbeit veröffentlicht, worin er von mehreren Fällen von Abort nach Chiningebrauch berichtet. Der Verfasser kommt sogar in seiner Abhandlung zu dem Schluss, dass Chinin ein besseres und sicherer wirkendes Mittel zur Herbeiführung von Abort und zur Beschleunigung einer beginnenden Geburt sei, als das Ergotin. Letzteres wirke nur dann, wenn bereits Wehenthätigkeit vorhanden sei; Chinin dagegen sei imstande, den vollständig ruhenden Uterus zu Contraktionen zu veranlassen. Während Ergotin konstante und oft zu heftige Contraktionen des Uterus herbeiführe, die das Leben des Kindes gefährden könnten, erzeuge Chinin ausreichend kräftige Contraktionen, die, wie bei der normalen Wehenthätigkeit, intermittierend seien.

Ein grosser Unterschied zwischen Chinin und Salicylsäure besteht jedoch darin, das ersteres die glatten Muskelfasern des Uterus zur Contraktion bringt, letztere dagegen gefässlähmend wirkt.

Von Interesse ist noch eine Mitteilung, welche Herr Privatdozent Dr. *Boennecken* machte, als Herr Geheimrat *Binz* in einer Sitzung der niederrheinischen medizinischen Gesellschaft die Anwesenden über ihre

1) *Eugène Delefosse:* Du sulfate de quinine comme abortif. Paris 1873. Thèse Nr. 191.

etwaigen Erfahrungen betreffs der abortiven Wirkung der Salicylsäure befragte. Nur einer der dort anwesenden 30 Aerzte konnte sagen, er glaube in mehreren Fällen beobachtet zu haben, dass die Darreichung des salicylsauren Natrons das Eintreten der Menstruation verfrühe und sie verstärke; und Herr Dr. *Boennecken* erzählte, in einigen Staaten von Nordamerika werde die tägliche Aufnahme einer kleinen Gabe von Chinin, vom Anfang der Schwangerschaft an mehrere Monate hindurch, als ein Mittel zur verbrecherischen Fruchtabtreibung angesehen und häufig benutzt.

Auch für das Chinin würde also, falls es wirklich ein Abortivum ist, die zweifache Möglichkeit gelten, dass es als Protoplasmagift die junge Frucht zum Absterben bringe, oder dass es auf den Uterus erregend einwirke; vielleicht beides zusammen. Das bedarf aber beim Chinin noch sehr der Aufklärung. Man hat allerdings bei seiner Anwendung oft genug Fehlgeburten eintreten sehen, allein die meisten Beobachter sagen, das sei die Folge der schweren Erkrankungen, wogegen das Chinin gegeben werde, und nicht die des Chinins selbst. Man vergleiche darüber *C. Binz*, Das Chinin nach den neueren pharmakologischen Arbeiten, 1875, p. 32, 34 und 75.

Am Ende meiner Mitteilungen angelangt, darf ich wohl die Hoffnung aussprechen, zur späteren Lösung der interessanten Frage betreffs der abortiven Wirkung des Salicyls etwas beigetragen zu haben. Selbstverständlich sind die experimentellen Versuche in dieser Hinsicht keineswegs als abgeschlossen zu betrachten. Ich habe mich bei allen Versuchen nur der Injektionen bedient und als Versuchstiere ausser drei Meerschweinchen nur Kaninchen verwandt. Es bedürfte also noch einer Prüfung, ob das Mittel in anderer Form, durch den Mund oder als Klysma verabreicht, sich anders verhält, und ob an anderen Versuchstieren vielleicht andere Resultate erzielt werden. Die Hauptsache wird in Zukunft die sorgfältige Beobachtung am Menschen sein.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, *Hans Heinersdorff*, evangelischer Konfession, am 21. Juni 1869 zu Gross-Schönau, Regierungsbezirk Königsberg in Ostpreussen, als Sohn des Pfarrers *Carl Heinersdorff* und dessen Gemahlin *Elma* geb. *Humelet*. Den ersten Schulunterricht erhielt ich in der Dorfschule meines Geburtortes und in der Elementarschule zu Dortmund. Von Ostern 1879 an besuchte ich das Gymnasium zu Elberfeld, welches ich Herbst 1889 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Darauf bezog ich die Universität Marburg, um mich dem Studium der Medizin zu widmen, und bestand dort am 1. August 1891 die ärztliche Vorprüfung. Von Herbst 1891 bis Herbst 1892 studierte ich in Berlin und ging dann nach Bonn, wo ich am 19. Mai 1893 das Examen rigorosum bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten:

in Marburg: *Gasser, Goebel, Greeff, Külz, Melde, Strahl, Wagner, Zincke*;

in Berlin: *Busch, Gusserow, Klemperer, Leyden, Lewin, Mendel, Olshausen, Preyer, Schlange, Sonnenburg, Winter*;

in Bonn: *Binz, Doutrelepont, Eigenbrodt, Geppert, Koester, Leo, Saemisch, Schultze, Trendelenburg, Ungar, Veit.*

Zu ganz besonderem Danke bin ich Herrn Geheimrat Professor Dr. *Binz* gegenüber verpflichtet für die Ueberweisung dieser Arbeit und für die freundliche Unterstützung, die er mir bei der Ausführung derselben zu teil werden liess.